



TITLE:

Accelerated apoptosis of peripheral blood monocytes in Cebpb-deficient mice(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Tamura, Akihiro

CITATION:

Tamura, Akihiro. Accelerated apoptosis of peripheral blood monocytes in Cebpb-deficient mice. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19563>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-08-22に公開

京都大学	博士（医学）	氏 名	田村 彰広
論文題目	Accelerated apoptosis of peripheral blood monocytes in <i>Cebpb</i> -deficient mice (<i>Cebpb</i> 欠損マウスの末梢血における単球アポトーシスの亢進)		
(論文内容の要旨)			
<p>CCAAT/Enhancer Binding Protein β (C/EBPβ)は、ロイシンジッパー型転写因子で、感染症やサイトカイン刺激など、緊急時の好中球造血制御に関わっている。一方で、定常時の造血における C/EBPβ の機能に関しては、ほとんど知られていない。今回、<i>Cebpb</i> 欠損マウスの定常状態における造血を解析した。</p> <p><i>Cebpb</i> 欠損マウスの末梢血目視分類を解析したところ、リンパ球、好中球、好酸球の割合は野生型マウスとの間に差は認めなかったが、単球のみ <i>Cebpb</i> 欠損マウスで有意に減少していた。フローサイトメトリーによる末梢血の解析でも、T 細胞、B 細胞、NK 細胞、好中球の頻度は野生型マウスと <i>Cebpb</i> 欠損マウスの間で差はみられなかったが、単球(CD11b 陽性 CD115 陽性で定義)のみ、<i>Cebpb</i> 欠損マウスで有意に減少していた。一方、骨髄中の単球の頻度は野生型マウスと <i>Cebpb</i> 欠損マウスの間で差を認めなかった。このことから、C/EBPβ は末梢血単球の恒常性維持に必要であることが示唆された。</p> <p><i>Cebpb</i> 欠損マウスの末梢血における単球減少の原因が、血球側によるか、あるいは造血環境側によるかを調べるため、野生型もしくは <i>Cebpb</i> 欠損マウスの骨髄細胞(CD45.2 陽性)を、野生型マウス(CD45.1 陽性)に骨髄移植した。骨髄移植後、CD45.2 陽性のドナー由来細胞を解析したところ、<i>Cebpb</i> 欠損マウスをドナーとした場合は、野生型マウスをドナーとした場合に比較して、末梢血中の単球の頻度が、有意に減少していた。骨髄中の単球の頻度は、<i>Cebpb</i> 欠損マウスをドナーとした場合と、野生型マウスをドナーとした場合で差は認めなかった。このことから、<i>Cebpb</i> 欠損マウスの末梢血でみられた単球減少が、血球側の要因であることが示された。</p> <p>野生型あるいは <i>Cebpb</i> 欠損マウスの骨髄細胞を、単球・マクロファージへの分化を誘導するためにマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)を添加し、3日間培養した。培養後に出現する CD11b 陽性 CD115 陽性細胞の割合に差はなかった。このことから、<i>Cebpb</i> 欠損マウスの骨髄細胞の、<i>in vitro</i> での単球・マクロファージ分化能は障害されていないと考えられた。野生型マウスと <i>Cebpb</i> 欠損マウスの骨髄中の単球の頻度に差がなかったことから、C/EBPβ は単球を産生する段階までは必須でないことが示唆された。</p> <p><i>Cebpb</i> 欠損マウスの末梢血における単球減少の原因が、アポトーシスの亢進であるかどうかを調べるため、Annexin V と 7-AAD を用いたアポトーシス解析を行った。骨髄中の単球のアポトーシスを起こしている細胞の割合は、野生型マウスと <i>Cebpb</i> 欠損マウスの間で差はなかったが、末梢血中の単球のアポトーシスを起こしている細胞の割合は、<i>Cebpb</i> 欠損マウスで野生型マウスと比較して有意に高かった。以上の結果から、C/EBPβ は末梢血単球の生存に必須であることが明らかとなった。</p> <p>現在、C/EBPβ が単球の細胞死を制御するメカニズムを明らかにするため、C/EBPβ の下流の標的遺伝子の検索を行っている。</p>			

（論文審査の結果の要旨）
<p>転写因子 C/EBPβ は、感染症やサイトカイン刺激など、緊急時の好中球造血に重要な役割を果たしていることが知られているが、定常状態の造血における機能は、ほとんど知られていない。本研究では、<i>Cebpb</i> 欠損マウスを用いて、C/EBPβ の定常状態造血における役割を解析した。</p> <p>末梢血の目視カウントおよびフローサイトメトリーによる解析から、<i>Cebpb</i> 欠損マウスでは単球が有意に減少していることが明らかとなった。一方、<i>Cebpb</i> 欠損マウスの骨髄中の単球の割合は、野生型マウスとの間で差を認めなかった。また、骨髄細胞に M-CSF を添加して <i>in vitro</i> での単球・マクロファージへの分化能を検討したところ、野生型マウスと <i>Cebpb</i> 欠損マウスで同等であった。</p> <p>末梢血での単球減少のメカニズムを明らかにするために、アポトーシスの頻度をフローサイトメトリーで解析したところ、<i>Cebpb</i> 欠損マウス末梢血中の単球のアポトーシスは、野生型マウスと比較して有意に亢進していた。以上の結果より、C/EBPβ は末梢血単球の生存に必要であると考えられた。</p> <p>以上の研究は単球造血の分子メカニズムの解明に貢献し、単球の関与する様々な疾患のメカニズム解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成28年1月18日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 平成 年 月 日 以降